

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/001282

International filing date: 24 January 2005 (24.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-016407
Filing date: 23 January 2004 (23.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 10 March 2005 (10.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

24.01.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 1 月 2 3 日
Date of Application:

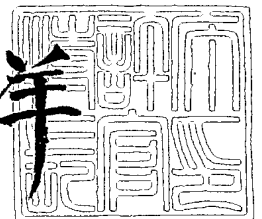
出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 0 1 6 4 0 7
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 4 - 0 1 6 4 0 7]

出 願 人 独 立 行 政 法 人 科 学 技 術 振 興 機 構
Applicant(s):

2 0 0 5 年 2 月 2 5 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



【書類名】 特許願
【整理番号】 NP03485-NT
【提出日】 平成16年 1月23日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07B 43/00
C07B 41/06
C07B 53/00

【発明者】
【住所又は居所】 東京都千代田区神田司町 2 - 1 9
【氏名】 小林 修

【特許出願人】
【識別番号】 503360115
【氏名又は名称】 独立行政法人科学技術振興機構

【代理人】
【識別番号】 100093230
【弁理士】
【氏名又は名称】 西澤 利夫
【電話番号】 03-5778-0201

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 009911
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 0316415

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

イミン化合物のイミノ基 ($-\text{CH}=\text{N}-$) へのアミノ基生成をともなうエナミド化合物の求核付加反応方法であって、キラル銅触媒の存在下に反応させることを特徴とするエナンチオ選択的なエナミドの求核付加反応方法。

【請求項 2】

キラル銅触媒は、有機酸または無機酸の塩もしくはこの塩の錯体または複合体である銅化合物とキラルジアミン配位子とにより構成されていることを特徴とする請求項 1 のエナンチオ選択的なエナミドの求核付加反応方法。

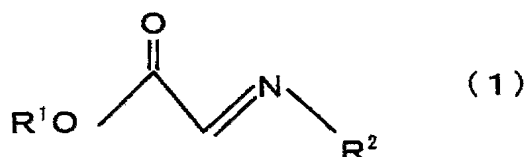
【請求項 3】

キラルジアミン配位子は、エチレンジアミン構造をその一部に有することを特徴とする請求項 2 のエナンチオ選択的なエナミドの求核付加反応方法。

【請求項 4】

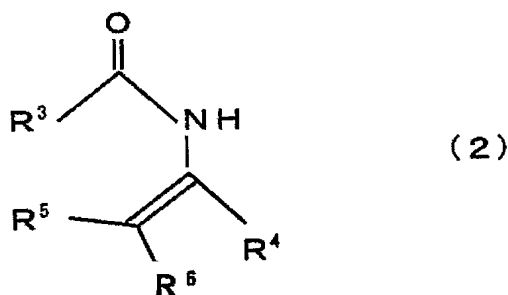
請求項 1 から 3 のいずれかのエナンチオ選択的なエナミドの求核付加反応方法であって、イミン化合物は、次式 (1)

【化 1】



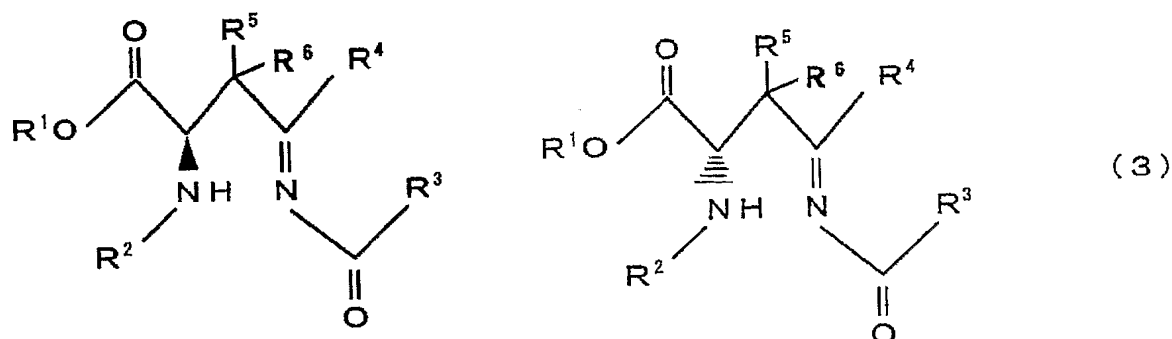
(式中の R^1 は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^2 は、 $\text{R}^0-\text{CO}-$ または $\text{R}^0-\text{O}-\text{CO}-$ 基を示し、 R^0 は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) で表わされ、エナミド化合物は、次式 (2)

【化 2】



(式中の R^3 は、置換基を有していてもよい炭化水素基、または酸素原子を介して結合する置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^4 は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^5 および R^6 は、各々同一または別異に、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、少くとも一方は水素原子であることを示す) で表わされ、次式 (3)

【化3】

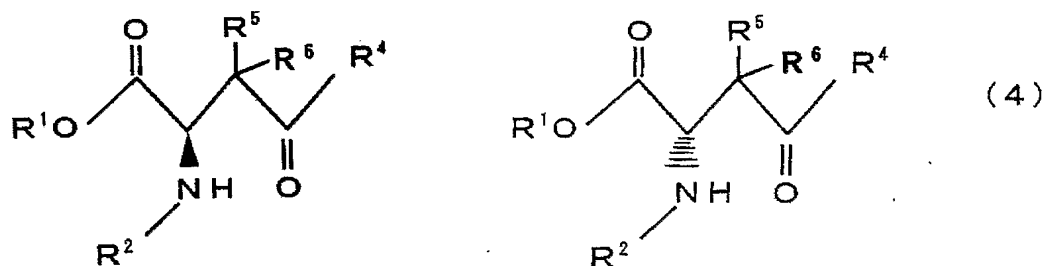


(式中の R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 は前記のものを示す)の少なくともいずれかで表わされる化合物を生成させることを特徴とする光学活性な α -アミノ- γ -イミノ酸エステルの合成方法。

【請求項5】

請求項4の求核付加反応後に酸処理することにより次式(4)

【化4】

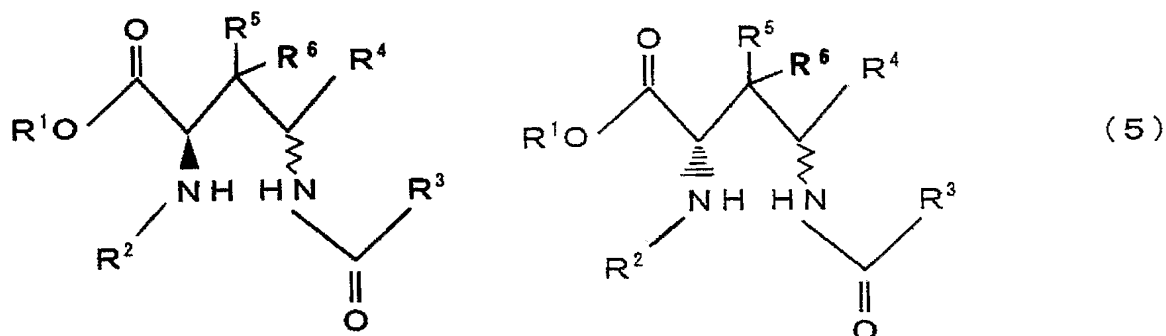


(式中の R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 は各々前記のものを示す)の少なくともいずれかで表わされる化合物を生成させることを特徴とする光学活性な α -アミノ- γ -ケト酸エステルの合成方法。

【請求項6】

請求項4の求核付加反応後に還元処理することにより次式(5)

【化5】

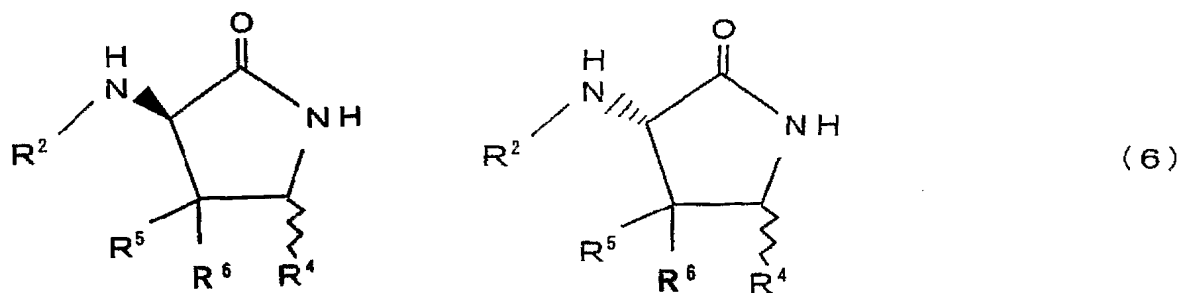


(式中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は各々前記のものを示す)の少なくともいずれかで表わされる化合物を生成させることを特徴とする光学活性な α 、 γ -ジアミノ酸エステルの合成方法。

【請求項 7】

請求項 6 の方法により合成された α , γ -ジアミノ酸エステルの γ -アミノ基のアシル基を除去して、次式 (6)

【化 6】



(式中の R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 は前記のものを示す)
の少なくともいずれかで表わされる化合物を生成させることを特徴とする光学活性な γ -ラクタム類の合成方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】エナンチオ選択的なエナミドのイミンへの求核付加反応方法と α -アミノ- γ -ケート酸エステルの合成方法

【技術分野】

【0001】

この出願の発明は、医薬品、農薬、香料、機能性高分子等の製造のための原料や合成中間体として有用な化合物の不斉合成を可能とする、エナンチオ選択的なエナミドのイミンへの求核付加反応方法と、これを応用した α -アミノ- γ -ケート酸エステル等の合成方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

従来よりイミン化合物のイミノ基への求核付加反応方法が検討されているが、近年では、医薬、農薬、香料、機能性高分子等の製造のための原料や中間体としてのアミノ酸誘導体を効率的に、さらには不斉合成するための手段としてこの求核付加反応が注目されている。

【0003】

この出願の発明者らは、このような状況において、ポリマー担持触媒を用いての N-アシルイミノエステル化合物への求核付加反応による N-アシル化アミノ酸誘導体の合成方法（非特許文献 1）を開発し、さらには、キラル銅触媒を用いてのこれらのエナンチオ選択的合成方法（非特許文献 2-3）をすでに報告している。

【非特許文献 1】 journal of Combinatorial Chemistry, 2001, Vol.3, No.5, 401-403

【非特許文献 2】 Org. Lett. Vol.4, No.1, 2002, 143-145

【非特許文献 3】 J. AM. CHEM. SOC., Vol. 125, No.9, 2003, 2507-2515

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

しかしながら、これまでの発明者らによる検討による求核付加反応においては、求核反応剤としては、エステルあるいはチオエステル化合物より誘導されたシリルエノールエーテル、そしてアルキルビニルエーテルに限られており、求核付加反応の適用対象とその応用がどうしても制約されていた。

【0005】

そこで、この出願の発明は、以上のような事情から、医薬品、農薬、香料、機能性高分子等の製造のための原料や合成中間体として有用な、アミノ酸化合物等の不斉合成を可能とする、エナンチオ選択的なイミン化合物への新しい求核付加反応方法を提供し、さらには、これを応用したアミノ酸化合物等の新しい合成方法を提供することを課題としている。

【課題を解決するための手段】

【0006】

この出願の発明は、上記の課題を解決するものとして、第 1 には、イミン化合物のイミノ基（ $-CH=N-$ ）へのアミノ基生成をともなうエナミド化合物の求核付加反応方法であって、キラル銅触媒の存在下に反応させることを特徴とするエナンチオ選択的なエナミドの求核付加反応方法を提供する。

【0007】

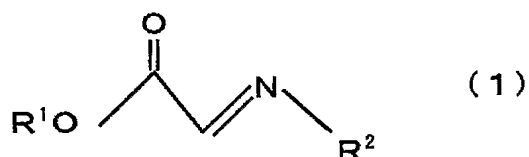
そして、この出願の発明は、上記方法について、第 2 には、キラル銅触媒は、有機酸または無機酸の塩もしくはこの塩の錯体または複合体である銅化合物とキラルジアミン配位子とにより構成されていることを特徴とするエナンチオ選択的なエナミドの求核付加反応方法を、第 3 には、キラルジアミン配位子は、エチレンジアミン構造をその一部に有することを特徴とするエナンチオ選択的なエナミドの求核付加反応方法を提供する。

【0008】

また、この出願の発明は、第 4 には、以上の方法において、イミン化合物は、次式 (1)

【0009】

【化 1】

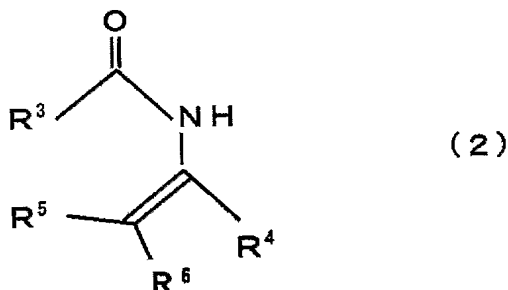


【0010】

(式中の R¹ は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、R² は、R⁰-CO- または R⁰-O-CO-基を示し、R⁰ は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) で表わされ、エナミド化合物は、次式 (2)

【0011】

【化 2】

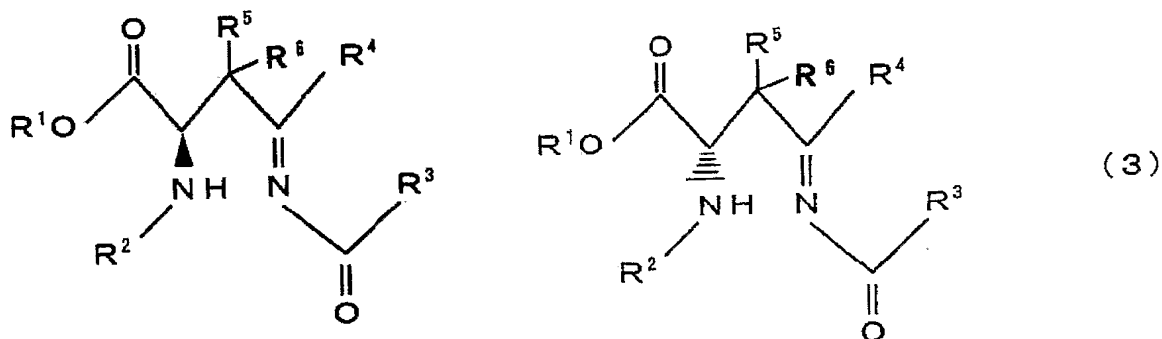


【0012】

(式中の R³ は、置換基を有していてもよい炭化水素基、または酸素原子を介して結合する置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、R⁴、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、R⁵ および R⁶ は、各々同一または別異に、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、少くとも一方は水素原子であることを示す) で表わされ、次式 (3)

【0013】

【化 3】



【0014】

(式中の R¹、R²、R⁴、R⁵ および R⁶ は前記のものを示す) の少くともいずれかで表わ

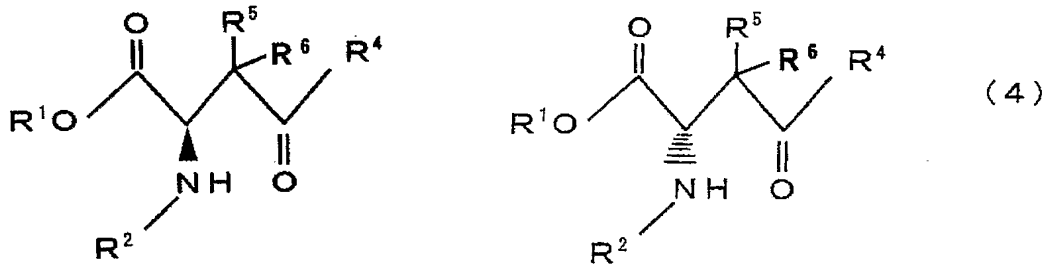
される α -アミノ- γ -イミノ酸化合物を化合物を生成させることを特徴とする光学活性な α -アミノ- γ -イミノ酸エステルの合成方法を提供する。

【0015】

第5には、この出願の発明は、上記の求核付加反応後に酸処理することにより次式(4)

【0016】

【化4】

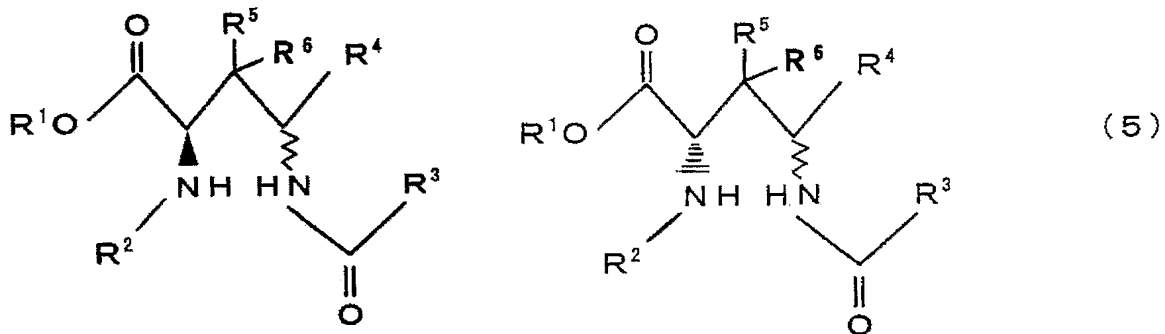


【0017】

(式中の R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 は各々前記のものを示す) の少なくともいずれかで表わされる化合物を生成させることを特徴とする光学活性な α -ヒドロキシ- γ -ケト酸エステルの合成方法を提供し、第6には、上記の求核付加反応後に還元処理することにより次式(5)

【0018】

【化5】

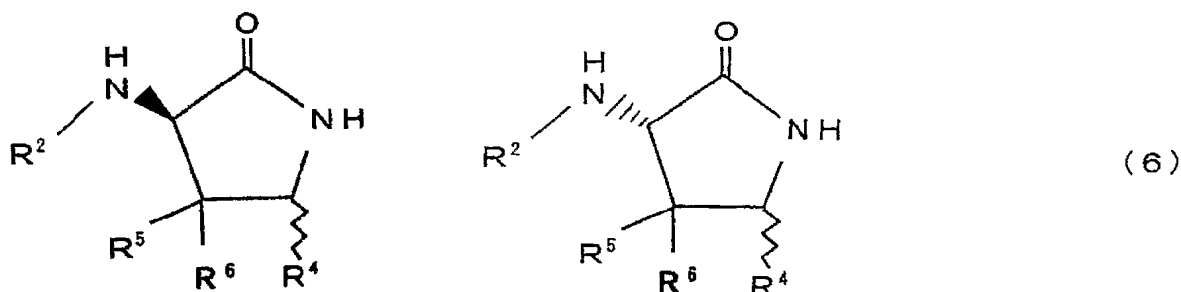


【0019】

(式中の R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 は各々前記のものを示す) の少なくともいずれかで表わされる化合物を生成させることを特徴とする光学活性な α 、 γ -ジアミノ酸エステル化合物の合成方法を提供し、さらに第7には、合成された α 、 γ -ジアミノ酸エステルを、 γ -アミノ基のアシル基を除去して、次式(6)

【0020】

【化6】



【0021】

(式中の R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 は前記のものを示す)
 で表わされる化合物を生成させることを特徴とする光学活性な γ -ラクタム類の合成方法を提供する。

【発明の効果】

【0022】

この出願の発明によれば、医薬品、農薬、香料、機能性高分子等の製造のための原料や合成中間体として有用な、 α -アミノ- γ -ケート酸エステル、 α 、 γ -ジアミノ酸エステル等の不斉合成を可能とする、エナンチオ選択的イミン化合物への新しい求核付加反応方法が提供される。さらには、これを応用した光学活性な γ -ラクタム類の新しい合成方法が提供される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0023】

この出願の発明は上記のとおりの特徴をもつものであるが、以下にその実施の形態について説明する。

【0024】

この出願の発明のイミン化合物へのエナンチオ選択的なエナミドの求核付加反応方法では、触媒としてキラル銅触媒が用いられる。この場合のキラル銅触媒としては、銅原子をその構成に欠かせないものとして、かつキラルな有機分子の構造を付加している各種のものが考慮される。一般的には、銅化合物とキラル有機化合物とにより構成されるものとするが、より实际的に、反応収率やエナンチオ選択性の観点からは、銅化合物とキラルジアミン配位子化合物とにより構成されたものとするのが好適に考慮される。

【0025】

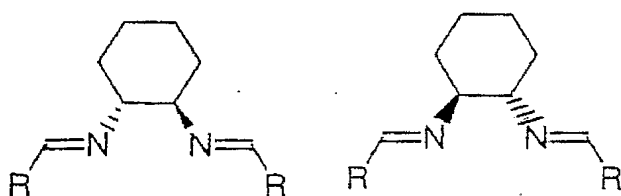
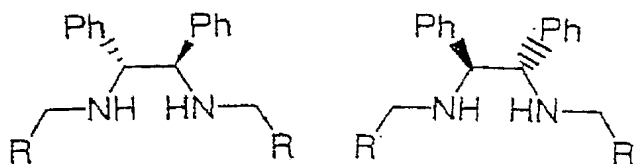
銅化合物としては、1価または2価の銅の化合物として塩、錯塩、有機金属化合物等の各種のものから選択されてよいが、なかでも、有機酸または無機酸との塩、もしくはこの塩との錯体や有機複合体が好適なものとして挙げられる。なかでも、強酸との塩、たとえば、(パー)フルオロアルキルスルホン酸や過塩素酸、硫酸等の塩、それらの錯体や有機複合体が好ましいものとして例示される。たとえば $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、 CuClO_4 、 $\text{CuClO}_4 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$ 等である。

【0026】

一方のキラルジアミン配位子化合物としては、分子構造中にエチレンジアミン構造をその一部として有するものが好適に用いられる。この場合のアミノ基はイミン結合を有していてもよい。たとえば代表的なものとして次式の各種のものが例示される。

【0027】

【化7】



【0028】

ここで、式中のRは、置換を有していてもよい炭化水素基を示し、この炭化水素基は、鎖状、環状のうちの各種のものでよく、置換基としても、ハロゲン原子をはじめ、アルキル基等の炭化水素基やアルコキシ基等を有していてもよい。また、上記式中のPh（フェニル基）においても置換基を有していてもよい。

【0029】

この出願の発明における以上のようなキラル銅触媒については、あらかじめ銅化合物とキラル有機分子とから錯体を調製して触媒として用いてもよいし、あるいは反応系において銅化合物とキラル有機分子とを混合して使用するようにしてもよい。触媒としての使用割合については、銅化合物もしくは銅化合物とキラル有機分子との錯体として、イミン化合物に対し、通常、0.5～30モル%程度の割合とすることが考慮される。

【0030】

反応に用いるイミン化合物は、この出願の発明の求核付加反応を阻害しない限り各種の構造のものでよい。たとえばこのようなイミン化合物は前記式（1）として示される。このものはエステル結合部を有しており、式中の符号R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基である。たとえば、鎖状または脂環状の炭化水素基、芳香族の炭化水素基、そしてこれらの組合わせとしての各種の炭化水素基であってよい。置換基としても、求核付加反応を阻害しない限り、アルキル基等の炭化水素基やアルコキシ基、スルフィド基、シアノ基、ニトロ基、エステル基等の各種のものを適宜に有していてもよい。

【0031】

また、符号R³については、前記のとおり、R⁰-CO-またはR⁰-O-CO-基であってよく、この場合のR⁰は、上記と同様の置換基を有していてもよい炭化水素基のうちから適宜に選択されてよい。

【0032】

一方のエナミド化合物は、たとえば代表的には前記の式（2）として示すことができる。その特徴としては、アミド結合もしくはカーバメート結合を有していることである。式中の符号については、R³は、置換基を有していてもよい炭化水素基、または酸素原子を介して結合する置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、R⁴は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、R⁵およびR⁶は、各々同一または別異に、水素原子または置

換基を有していてもよい炭化水素基を示し、少くとも一方は水素原子であることを示している。

【0033】

炭化水素基としては、上記と同様に、脂肪族、脂環式、あるいは芳香族のうちの各種のものであってよく、置換基としても、アルキル基等の炭化水素基、ハロゲン原子、アルコキシ基、スルフィド基、シアノ基、ニトロ基、エステル基等の各種のものが適宜に考慮される。

【0034】

また、符号 R^3 については、 $-OEt$ 、 $-O^tBu$ 、 $-OBn$ 等の酸素原子を介して結合する炭化水素基が好適なものとして例示される。 R^4 については、フェニル基、ナフチル基、それらのハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基等の置換基を有するものが好適なものとして例示される。

【0035】

イミン化合物のイミノ ($-CH=N-$) へのエナミド化合物の求核付加反応には、適宜な有機溶媒、たとえばハロゲン化炭化水素、ニトリル類、エーテル類等を用いてもよく、反応温度は、 $-20^\circ C \sim 40^\circ C$ 程度の範囲が適宜に採用される。雰囲気は大気中もしくは不活性雰囲気とすることができるイミン化合物とエナミド化合物との使用割合については、モル比として 0.1 ~ 1.0 程度の範囲で適宜とすることができる。

【0036】

エナミド化合物の求核付加反応においては、たとえば前記の式 (1) のイミン化合物と式 (2) のエナミド化合物との反応を例に説明すると、前記の式 (3) で表わされる光学活性な α -アミノ- γ -イミノ酸エステルがエナンチオ選択的に生成されることになる。この化合物を単離することなしに、または単離して、酸処理、たとえば HCl 、 HBr 等の水溶液による酸処理を施すことにより、前記式 (4) で表わされる α -アミノ- γ -ケート酸エステルを高い収率で、しかも優れたエナンチオ選択性で取得することができる。

【0037】

また、他方で、酸処理ではなく、還元処理を施すことにより、前記式 (5) で表わされる α 、 γ -ジアミノ酸エステルを同様に高い収率で、しかも優れたエナンチオ選択性で取得することができる。この場合の還元処理は、たとえば、ホウ素還元剤化合物や金属水素化物または金属水素錯化合物を用いることができる。そして、生成された α 、 γ -ジアミノ酸エステルは、アミノ基上のアシル基を適当な方法（たとえばアシル基がベンジルオキシカルボニル (Z) 基である場合には接触水素還元など）により除去することで、前記の式 (6) で表わされる γ -ラクトン類に良好に転換することができる。

【0038】

そこで以下に実施例を示し、さらに詳しく説明する。

【0039】

もちろん以下の例によって発明が限定されることはない。

【実施例】

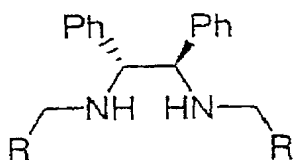
【0040】

<実施例 1>

$Cu(OTf)_2$ (7.2 mg、0.020 mmol) を真空減圧下において $100^\circ C$ の温度で 2 時間乾燥し、次いで、次式

【0041】

【化8】



【0042】

においてRが1-ナフチル基であるキラルジアミン配位子 (10.8 mg、0.022 mmol) を、アルゴン雰囲気に加え、次いで、CH₂Cl₂ (1.5 ml) を添加した。得られた淡青色溶液を2時間以上攪拌した。さらにまた、CH₂Cl₂ (1.7 ml) を添加し、0℃に冷却した。

【0043】

次いで、この混合溶液に表1に示した式(2)のエナミド(enamide) (0.30 mmol) のCH₂Cl₂ (0.8 ml) 溶液を加え、次いで、式(1)のイミン化合物 (0.20 mmol) のCH₂Cl₂ (2.0 ml) の溶液を30分間かけてゆっくりと加えて、0℃の温度で15分間攪拌した。

【0044】

反応混合液にNaHCO₃飽和水溶液を加えて反応を停止させた。その後、反応混合液を室温とし、CH₂Cl₂で抽出した。有機相を洗浄、乾燥した。

【0045】

溶媒を蒸発させた後に、残渣分をEtOH (3.0 ml) に溶解し、48% HBr 水溶液 (0.3 ml) を加え、室温において1.5分間攪拌した。

【0046】

反応混合物をCH₂Cl₂で抽出し、有機相を洗浄、乾燥し、溶媒を蒸発させて粗生成物を得た。このものはシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【0047】

表1にはエナミドの種類に応じた反応収率とee (%) を示した。なお、ee (%) は、HPLC分析により決定した。

【0048】

【表1】

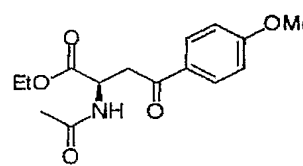
No.	イミン化合物		エナミド化合物			収 率 (%)	e e (%)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵		
1	Et	COC ₁₁ H ₂₃	BnO	Ph	H, H	94	93
2	Et	COCH ₃	BnO	Ph	H, H	72	94
3	Bn	COC ₁₁ H ₂₃	BnO	Ph	H, H	89	91
4	Et	COC ₁₁ H ₂₃	Me	Ph	H, H	83	85
5	Et	COC ₁₁ H ₂₃	BnO	4-MeO-Ph	H, H	97	90
6	Et	COCH ₃	BnO	4-MeO-Ph	H, H	76	92
7	Et	COC ₁₁ H ₂₃	BnO	4-Cl-Ph	H, H	89	90
8	Et	COC ₁₁ H ₂₃	BnO	4-Me-Ph	H, H	93	91
9	Et	COC ₁₁ H ₂₃	BnO	2-ナフチル	H, H	83	88
10	Et	COCH ₃	BnO	2-ナフチル	H, H	76	91
11	Bn	COC ₁₁ H ₂₃	EtO	Me	H, H	84	83

【0049】

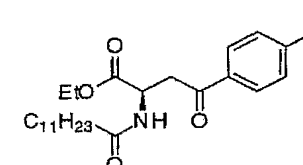
表1の生成物のうちNo. 6、No. 8、No. 9、およびNo. 10についての同定値を次に示した。

【0050】

【表 2】

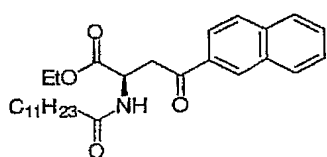

(2R)-Ethyl 2-Acetylamino-4-oxo-4-(4-methoxyphenyl)butyrate : $[\alpha]_D^{19} -108.02$ (92% ee, c 1.61, CHCl₃); Mp. 117-118 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.23 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 2.01 (s, 3H), 3.53 (dd, 1H, *J* = 3.9, 18.0 Hz), 3.70 (dd, 1H, *J* = 3.9, 18.0 Hz), 3.88 (s, 3H), 4.21 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 4.93 (dt, 1H, *J* = 3.9, 7.7 Hz), 6.67 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 6.94 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 7.92 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 14.1, 23.2, 40.1, 48.4, 55.6, 61.7, 113.9, 129.1, 130.4, 164.0, 169.9, 171.3, 196.4; IR (neat) 1602, 1674, 1741 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* = 293 (M⁺); HRMS (EI); Exact mass calcd for C₁₅H₁₉NO₅ [M]⁺, 293.1263.

Found 293.1273; HPLC, Daicel Chiralcel AD+AD+AD, hexane/*i*PrOH = 4/1, flow rate = 0.75 mL/min : *t*_R = 66.5 min (*S*), *t*_R = 70.4 min (*R*).


(2R)- 2-Dodecanoylamino-4-oxo-4-*p*-tolyl-butyric acid ethyl ester : $[\alpha]_D^{27} -55.3$ (91% ee, c 1.70, CHCl₃); Mp. 60-60.5 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ = 0.88 (t, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.15-1.35 (m, 19H), 1.55-1.68 (m, 2H), 2.14-2.27 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.56 (dd, 2H, *J* = 4.2, 18.1 Hz), 3.71 (dd, 2H, *J* = 4.1, 18.1 Hz), 4.20 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 4.96 (dt, 1H, *J* = 4.2, 8.0 Hz), 6.67 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.26 (apparent d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.83 (apparent d, 2H, *J* = 8.3 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 13.9, 14.0, 21.5, 22.5, 25.5, 29.0, 29.2, 29.3, 29.5, 31.8, 36.4, 40.3, 48.1, 61.5, 128.1, 129.3, 133.5, 144.5, 171.2, 172.8, 197.4; IR (neat) 3310, 2925, 2854, 1742, 1682, 1653, 1607, 1523, 1466, 1407, 1367, 1289, 1207, 1182, 1040, 811 cm⁻¹; HRMS (FAB); Exact mass calcd for C₂₅H₄₀NO₄ [M+H]⁺, 418.2957. Found 418.2958. Anal. Calcd for C₂₅H₃₉NO₄: C, 71.91; H, 9.41; N, 3.35. Found: C, 71.68; H, 9.49; N, 3.72.; HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/*i*PrOH = 9/1, flow rate = 0.5 mL/min : *t*_R = 19.8 min (2*S*), *t*_R = 22.7 min (2*R*).

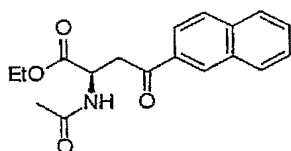
【 0 0 5 1 】

【表 3】



(2R)-2-Dodecanoylamino-4-naphthalen-2-yl-4-oxo-butylric acid ethyl ester : $[\alpha]^{19}_D -45.7$ (88% ee, c 0.615, CHCl_3); Mp. 75.0-76.0 °C; ^1H NMR

(CDCl_3) δ = 0.87 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 1.10-1.35 (m, 19H), 1.54-1.66 (m, 2H), 2.14-2.30 (m, 2H), 3.75 (dd, 1H, J = 4.1, 18.0 Hz), 3.88 (dd, 1H, J = 4.1, 18.0 Hz), 4.22 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 5.02 (dt, 1H, J = 4.1, 7.8 Hz), 6.68 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.50-7.65 (m, 2H), 7.85-8.00 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 14.0, 14.0, 22.6, 23.5, 29.1, 29.2, 29.2, 29.4, 29.5, 31.8, 36.5, 40.5, 48.3, 61.7, 66.8, 123.4, 126.9, 127.7, 128.0, 128.1, 128.5, 128.6, 128.8, 129.6, 130.2, 132.4, 133.3, 135.8, 171.2, 173.0, 197.9; IR (neat) 3333, 3060, 2922, 2852, 1733, 1684, 1644, 1545, 1468, 1401, 1366, 1230, 1173, 1126, 1047, 815, 749, 668, 566 cm^{-1} ; HRMS (EI); Exact mass calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$, 453.2879. Found 453.2885; HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ i PrOH = 19/1, flow rate = 1.0 mL/min : t_R = 29.6 min (S), t_R = 36.3 min (R).



(2R)-2-Acetylamino-4-naphthalen-2-yl-4-oxo-butylric acid ethyl ester : $[\alpha]^{27}_D -81.9$ (91% ee, c 0.835, CHCl_3); Mp. 94-95 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.23 (t,

3H, J = 7.2 Hz), 2.03 (s, 3H), 3.75 (dd, 2H, J = 3.9, 18.1 Hz), 3.87 (dd, 2H, J = 4.2, 18.1 Hz), 4.22 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 5.02 (dt, 1H, J = 3.9, 8.0 Hz), 6.79 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.50-7.65 (m, 2H), 7.85-7.90 (m, 2H), 7.92-8.00 (m, 2H), 8.46 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 14.0, 23.0, 40.5, 48.4, 61.6, 123.3, 126.9, 127.7, 128.5, 128.7, 129.5, 130.2, 132.3, 133.2, 135.7, 169.9, 171.1, 197.9; IR (neat) 3289, 3059, 2983, 2935, 1736, 1677, 1541, 1469, 1372, 1281, 1214, 1191, 1124, 1022, 944, 859, 822 cm^{-1} ; LRMS (FAB) m/z = 314 ($\text{M}+\text{H}^+$); Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C, 68.99; H, 6.11; N, 4.47. Found: C, 68.89; H, 6.22; N, 4.32.; HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ i PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min : t_R = 13.0 min (2S), t_R = 15.6 min (2R).

【0052】

<実施例 2>

実施例 1 の No. 1 の生成物の合成において、キラルジアミン配位子を、前記式において R が 3, 5-ジ- t -Bu C_6H_3 のものを用いた。

【0053】

No. 1 の生成物の収率は 92% であり、ee (%) は 93 であった。

<実施例 3>

実施例 1 の No. 1 の生成物の合成において、イミン化合物として $\text{R}^1 = \text{Et}$ 、 $\text{R}^2 = \text{O} \text{C}(\text{CH}_3)_3$ の化合物を用い、キラルジアミン配位子を、前記式において R が 2-MeO- C_6H_4 基のものを用いて反応を行った。

【0054】

生成物の収率は 78% であり、ee (%) は 87 であった。

<実施例 4>

実施例 1 の No. 11 の生成物の合成において、キラルジアミン配位子を、前記式にお

いてRが3, 5-ジ-^tBuC₆H₃基であるものを用いた。

【0055】

前記No. 11の場合の生成物の収率は81%であり、*ee* (%)は84であった。

<実施例5>

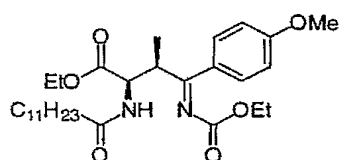
式(1)においてR¹=Et、R²=COC₁₁H₂₃のイミン化合物と、式(2)においてR³=Et、R⁴=4MeO-Ph、R⁵=H、R⁶=Me (E/Z=>99/<1)のエナミド化合物を実施例1と同様に求核付加反応させた。HBr水溶液による酸処理を行うことなしに、生成物を単離した。

【0056】

次の生成物を、収率77%、*syn/anti*=86/14、94*ee* (*syn*)の成績で得た。

【0057】

【表4】



(2R,3R)-2-Dodecanoylamino-4-ethoxycarbonylimino-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-butiric acid ethyl ester (*syn/anti* =

86/14): ¹H NMR (CDCl₃) δ = 0.88 (t, 3H, *J* = 6.5 Hz), 1.10-1.40 (m, 25H), 1.50-1.75 (m, 2H), 2.10-

2.36 (m, 2H), 3.60-3.75 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.0-4.3 (m, 4H), 4.75 (dd, 1Hx5/6, *J* = 4.6, 7.9 Hz), 4.94 (dd, 1Hx1/6, *J* = 4.4, 9.2 Hz), 6.26 (d, 1Hx5/6, *J* = 7.9 Hz), 6.76 (d, 1Hx1/6, *J* = 9.2 Hz), 6.80-7.00 (m, 2H), 7.44 (apparent d, 2H, *J* = 8.6 Hz); HRMS (EI); Exact mass calcd for C₂₉H₄₆N₂O₆ [M]⁺, 518.3356. Found 518.3350; HPLC, Daicel Chiralcel AD+AD, hexane/*i*PrOH = 9/1, flow rate = 0.7 mL/min : *t*_R = 33.4 min (2*S*, 3*R*), *t*_R = 36.0 min (2*S*, 3*S*), *t*_R = 41.4 min (2*R*, 3*S*), *t*_R = 54.4 min (2*R*, 3*R*).

【0058】

<実施例6>

実施例1において、HBr水溶液による酸処理に代えて以下の処理を行った。

【0059】

すなわち、残渣分に、Et₂O (7.2 ml)を添加し、-45℃に冷却した。LiI (133.8 mg、1.0 mmol)を添加し、30分間攪拌した。次いで、LiAlH (O^tBu)₃ (254.3 mg、1.0 mmol)を添加した。混合液を-45℃の温度において37時間攪拌した。

【0060】

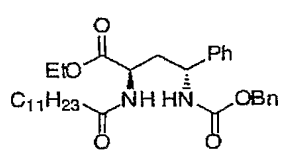
1N-HClの添加により反応を停止させ、温度を室温とした。

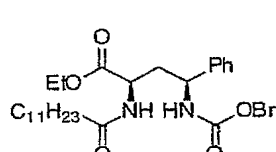
【0061】

次の化合物を、93.6 mg、収率87%で得た。*syn/anti*=14/86であった。

【0062】

【表 5】


(2*R*, 4*R*)-4-Benzyloxycarbonylamino-2-dodecanoylamino-4-phenyl-butyric acid ethyl ester
 $[\alpha]_D^{19} -2.0$ (92% ee, c 0.465, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) $\delta = 0.88$ (t, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.14-1.38 (m, 19H), 1.48-1.68 (m, 2H), 2.15-2.42 (m, 4H), 4.00-4.20 (m, 2H), 4.54 (brs, 1H), 4.82 (brd, 1H, *J* = 4.9 Hz), 5.05 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz), 5.09 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz), 5.28 (brs, 1H), 6.19 (brs, 1H), 7.20-7.40 (m, 10H); ¹³C NMR (CDCl₃) $\delta = 14.0, 14.1, 22.6, 25.4, 29.2, 29.3, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 31.8, 36.3, 50.1, 61.6, 66.8, 126.5, 127.8, 128.0, 128.0, 128.1, 128.4, 128.5, 128.7, 136.3, 155.7, 171.9, 173.1$; IR (neat) 3230, 2925, 2854, 2079, 1715, 1654, 1538, 1455, 1254, 1043, 699, 668, 548 cm⁻¹; HRMS (EI); Exact mass calcd for C₃₂H₄₆N₂O₅ [M]⁺, 538.3407. Found 538.3398; Anal. Calcd for C₃₂H₄₆N₂O₅: C, 71.34; H, 8.61; N, 5.20. Found: C, 71.11; H, 8.73; N, 5.06; HPLC, Daicel Chiralcel ODH+ODH, hexane/ⁱPrOH = 4/1, flow rate = 0.2 mL/min : *t*_R = 49.0 min (2*R*), *t*_R = 53.9 min (2*S*).


(2*R*, 4*S*)-4-Benzyloxycarbonylamino-2-dodecanoylamino-4-phenyl-butyric acid ethyl ester
 $[\alpha]_D^{18} -53.6$ (92% ee, c 0.225, CHCl₃); Mp. 98-99 °C; ¹H NMR (CDCl₃) $\delta = 0.88$ (t, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.18-1.36 (m, 19H), 1.54-1.70 (m, 2H), 4.10-4.26 (m, 2H), 4.62-4.76 (m, 1H), 4.82-4.94 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.53 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 6.52 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.20-7.40 (m, 10H); ¹³C NMR (CDCl₃) $\delta = 14.1, 14.2, 22.7, 25.5, 29.2, 29.3, 29.3, 29.5, 29.6, 31.9, 36.5, 38.6, 49.6, 51.2, 61.8, 67.0, 126.1, 127.7, 128.1, 128.5, 128.8, 136.2, 141.3, 156.0, 172.1, 173.2$; IR (neat) 3319, 2923, 2852, 1733, 1691, 1650, 1550, 1454, 1248, 1053 cm⁻¹; HRMS (EI); Exact mass calcd for C₃₂H₄₆N₂O₅ [M]⁺, 538.3407. Found 538.3411; Anal. Calcd for C₃₂H₄₆N₂O₅: C, 71.34; H, 8.61; N, 5.20. Found: C, 71.12; H, 8.67; N, 5.09; HPLC, Daicel Chiralcel AD, hexane/ⁱPrOH = 9/1, flow rate = 0.8 mL/min : *t*_R = 10.2 min (2*R*), *t*_R = 16.0 min (2*S*).

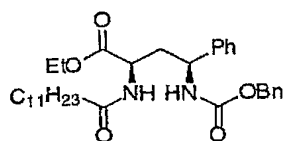
【0063】

<実施例 7>

実施例 6 の次式の生成物より、 γ -ラクタム類を合成した。

【0064】

【化 9】



【0065】

すなわち生成物 (26.5 mg、0.0492 mmol) の AcOEt (2.0 ml) 溶液に、5% Pd/C (10.5 mg、1.0 mmol%) を室温で添加した。

【0066】

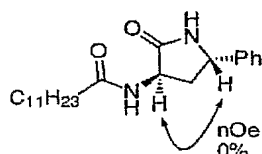
雰囲気アルゴンガスをH₂ガスにより置換し、15～24時間撈拌した。

【0067】

次の化合物(12.5mg、71%収率)を得た。

【0068】

【表6】



(3R, 5S)- Dodecanoic acid (2-oxo-5-phenyl-pyrrolidin-3-yl)-amide $[\alpha]^{30}_D +13.9$ (90% ee, c 0.405, CHCl₃);

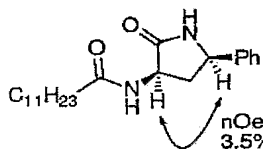
Mp. 118-119 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ = 0.88 (t, 3H, J = 6.6 Hz), 1.20-1.35 (m, 16H), 1.54-1.68 (m, 2H), 2.21 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.43 (dt, 1H, J = 9.3, 13.0 Hz), 2.60-2.75 (m, 1H), 4.40-4.54 (m, 1H), 4.82 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.23 (s, 1H), 6.62 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 7.20-7.40 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 14.1, 22.7, 25.6, 29.3, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 31.9, 36.3, 38.5, 49.5, 55.0, 125.4, 127.9, 129.0, 141.7, 173.9, 175.9; IR (neat) 3295, 3221, 2920, 2850, 1701, 1646, 1556, 1542, 1507, 1458, 1282, 760, 698 cm⁻¹; HRMS (FAB); Exact mass calcd for C₂₂H₃₅N₂O₂ [M+H]⁺, 359.2698. Found 359.2713.; HPLC, Daicel Chiralcel ADH, hexane/ⁱPrOH = 4/1, flow rate = 0.4 mL/min : t_R = 15.2 min (3S), t_R = 22.7 min (3R).

【0069】

また、同様にして実施例6の別の生成物より次の化合物を得た。

【0070】

【表7】



(3R, 5R)- Dodecanoic acid (2-oxo-5-phenyl-pyrrolidin-3-yl)-amide $[\alpha]^{30}_D -40.8$ (91% ee, c 0.345,

CHCl₃); Mp. 126-127 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ = 0.85 (t, 3H, J = 6.6 Hz), 1.15-1.36 (m, 16H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 2H), 3.10-3.23 (m, 1H), 4.49 (ddd, 1H, J = 5.3, 7.9, 11.4 Hz), 4.65 (dd, 1H, J = 5.9, 9.7 Hz), 5.91 (s, 1H), 6.08 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 7.25-7.40 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 14.1, 22.7, 25.5, 29.2, 29.3, 29.4, 29.6, 31.9, 36.4, 41.0, 51.9, 55.3, 126.0, 128.5, 129.1, 140.5, 173.8, 174.8; IR (neat) 3297, 3249, 2922, 2852, 1699, 1643, 1541, 1457, 1420, 1295, 1242, 1082, 759, 699 cm⁻¹; HRMS (FAB); Exact mass calcd for C₂₂H₃₅N₂O₂ [M+H]⁺, 359.2698. Found 359.2702.;

HPLC, Daicel Chiralcel ADH, hexane/ⁱPrOH = 4/1, flow rate = 0.4 mL/min : t_R = 13.5 min (3S), t_R = 18.2 min (3R).

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬品、農業、香料、機能性高分子等の製造のための原料や合成中間体として有用な、アミノ酸化合物の不斉合成を可能とする、エナンチオ選択的なイミン化合物への求核付加反応方法を提供し、さらには、これを応用したアミノ酸化合物等の新しい合成方法を提供する。

【解決手段】 イミン化合物のイミノ基 ($-CH=N-$) へのアミノ基生成をともなうエナミド化合物の求核付加反応方法であって、キラル銅触媒の存在下に反応させる。

【選択図】 なし

特願 2004-016407

出願人履歴情報

識別番号

[503360115]

1. 変更年月日

2003年10月 1日

[変更理由]

新規登録

住 所

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

氏 名

独立行政法人 科学技術振興機構

2. 変更年月日

2004年 4月 1日

[変更理由]

名称変更

住 所

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

氏 名

独立行政法人科学技術振興機構